FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

N° 123

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

FLAUNET Alain, Henri, Emile,

Né le 13 Juillet 1934, à Villepinte (S.-&-O.)

Externe des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le 1963

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU SYNDROME DE ROTOR. (ICTÈRE CHRONIQUE IDIOPATHIQUE A BILIRUBINE CONJUGUÉE).

Président : Mr. Ch. DEBRAY, Professeur.

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren

PARIS-VI^e^

1963

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

FLAUNET Alain, Henri, Emile,

Né le 13 Juillet 1934, à Villepinte (S.-&-O.)

Externe des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU SYNDROME DE ROTOR.

(ICTÈRE CHRONIQUE IDIOPATHIQUE A BILIRUBINE CONJUGUÉE).

Président : Mr. Ch. DEBRAY, Professeur.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren

PARIS-VI^e^

1963

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523703_0070

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), DEBRE (R.), FEY (B.), GASTINEL (P.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), QUENU (J.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.).

DOYEN : ..... Léon BINET,
Membre de l'Institut.

Ier ASSESSEUR : ..... Jean VERNE
2me ASSESSEUR : ..... Gaston CORDIER

I.- PROFESSEURS

1°)- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a)- Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	(JAYLE (M.-F.) (SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la	

MM.

chirurgie (Lariboisière) ..... N...
Histologie ..... VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive ..... JOANNON (P.)
Médecine du Travail ..... DESOILLE (H.)
Médecine légale ..... PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et Virologie) ..... FASQUELLE (R.)
Parasitologie ..... GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale ..... HUGUIER (J.)
Pathologie exotique ..... LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée ..... MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale ..... MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire ..... TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales ..... BOUDIN (G.)
Pharmacologie ..... CHEYMOL (J.)
Physiologie ..... (BINET (L.)
(BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale ..... LEPAGE (F.)
Physique médicale ..... (DOGNON (A.)
(DJOURNO (A.)
Radiologie médicale ..... DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale ..... N...
Thérapeutique ..... CONTE (M.)

b)- Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale ..... (DESGREZ (P.)
(POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale ..... BOURLIERE (F.)
Embryologie ..... TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive ..... DEPARIS (M.)
Parasitologie ..... BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale ..... LAURENCE (G.)
Pharmacologie ..... LEVY (Mlle J.)
Physiologie ..... PARROT (J.)
Physique médicale ..... KELLERSHOHN (L.)

2°)- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a)- Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	(Cochin	LEGER (L.)
	(Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	(Pitié	CORDIER (G.)
	(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	(Salpêtrière	SICARD (A.)
	(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART d'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	(Boucicaut	LENEGRE (J.)
	(Broussais	SOULIE (P.)
	(Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)

MM.

Cliniques médicales	(Cochin	BROUET (G.)
	(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	(Lariboisière	SEZE (S. de)
	(Pitié	DREYFUS (G.)
	(Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	(Baudelocque	LACOMME (M.)
	(Foch(Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)

b)- Professeurs à titre personnel :

MM.

Médecine ..... (BOUR (H.)
(LHERMITTE (F.)
(PEQUIGNOT (H.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

Anatomie ..... (CABROL (C.)
(COUINAUD (C.)
(GILLOT (C.)
(OLIVIER (G.)

Anatomie pathologique ..... (GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.)
(Pr. s. ch.
(ABELANET (R.)
(BUSSER (F.)
(CHOMETTE (G.)
(GOUYGOU (Ch.), M. conf.
(NEZELOFF (Ch.)
(ORCEL (L.)
(PAILLAS (J.)

Anesthésiologie ..... (KERN (E.)
(VOURC'H (G.)

Bactériologie ..... (BARBIER (P.)
(CHRISTOL (D.)
(LE MINOR (L.)
(TOURNIER (P.)

Biochimie médicale ..... (BAULIEU (Et.)
(M. conf.
(BOURILLON (R.)
(CARTIER (P.)
(DREYFUS (J.-Cl.)
(GONNARD (P.)
(KRUH (J.)
(JEROME (H.)

Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports ..... PLAS (F.)

Carcinologie ..... (BOIRON (M.)
(DENOIX (P.)
(MATHE (G.)
(SELIGMANN (M.)

MM.

Dermato-syphiligraphie	(CIVATTE (J.) (DUPERRAT (B.)
Electro-radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	(BESSIS (M.) (BILSKI-PASQUIER (G.) (DAUSSET (J.) (DUHAMEL (G.)
Histologie	(COUJARD (R.), Pr. s. ch. (MAROIS (M.) (RACADOT (J.)
Hydrologie	(BESANÇON (F.) (CORNET (A.)
Hygiène	(BOYER (J.), Pr. s. ch. (BLANCHER (G.) (CORRE-HURST (Mme L.) (SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	(BASTIN (R.) (DUPONT (V.)
Médecine légale	(DEROBERT (L.), Pr.s.ch. (FOURNIER (E.) (GUENIOT (M.) (HADENGUE (A.)
Médecine du Travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Obstétrique	(GRANJON (A.) (HERVET (E.) (LE LORIER (G.) (LEVY (J.) (MORIN (P.) (MUSSET (R.) (ROBEY (M.) (SENEZE (J.) (SUREAU (C.) (THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	(BREGEAT (P.) (DUBOIS (A.) (SARAUX (H.)
Orthopédie	(JUDET (R.) (MEARY (R.) (POSTEL (M.) (RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie	(DEBAIN (J.) (PIALOUX (P.)

MM.

Parasitologie ..... (GOLVAN (Y.)
(LAPIERRE (J.)

Pathologie chirurgicale..... (BARCAT (J.)
(BINET (J.-P.)
(CAUCHOIX (J.)
(CERBONNET (G.)
(CHATELIN (C.-L.)
(DUBOST (Ch.)
(DUBOST (Cl.)
(FAUREL (J.)
(FLABEAU (F.)
(GARBAY (M.)
(GARNIER (H.)
(GAUDART d'ALLAINES (Cl. de)
(GERMAIN (A.)
(LATASTE (J.)
(LEVEQUE (B.)
(LOYGUE (J.)
(MERCADIER (M.)
(NATALI (J.)
(PELLERIN (D.)
(PERROTIN (J.)
(ROBERT (H.)
(THOMERET (G.)

Pathologie exotique ..... SCHNEIDER (J.)

Pathologie expérimentale ..... (BENHAMOU (J.-P.)
(BERTHAUX (P.)
(BOIVIN (P.)
(CROSNIER (J.)
HARTMANN (L.)
(LOEPER (J.)
(MAURICE (J.)
(MIKOL (Cl.)
(RICHET (G.)

Pathologie médicale..... (AUSSANNAIRE (M.)
(BOUVIER (J.)
(BOUVRAIN (Y.)
(BRICAIRE (H.)
(BRISSAUD (H.)
(BROCARD (H.)
(BUGE (A.)
(CATINAT (J.)
(CHRETIEN (J.)

Pathologie médicale ..... (COBLENTZ (B.)
(CONTAMIN (F.)
(COURY (C.)
(ETIENNE (J.-P.)
(FREZAL (J.)
(FRITEL (C.)
(HENNEQUET (A.)
(HIMBERT (J.)
(HOUSSET (E.)
(LAROCHE (Ch.)
(LESOBRE (R.)
(MACREZ (C.)
(MOREAU (L.)
(NICK (J.)
(ROYER (P.)
(TOURNEUR (R.)
(WOLFROMM (R.)

Pédiatrie-Puériculture ..... (JOSEPH (R.)
(LAFOURCADE (J.)
(LEPERCQ (G.)
(MANDE (R.)
(MOZZICONACCI (P.)
(POLONOVSKI (C.)
(ROSSIER (A.)
(VIALATTE (J.)

Pharmacologie ..... (BOISSIER (J.)
(LECHAT (P.)

Physiologie ..... (BARRES (G.)
(DEJOURS (P.)
(DURAND (J.)
(GIRARD, M. conf.
(HUGELIN (A.)
(SCHERRER (J.)

Physique médicale ..... (CHANTEUR (J.)
(GOUGEROT (L.), M. conf.,
(Pr. s. ch.
(GREMY (F.), M. conf.
(MILHAUD (G.)
(PELLERIN (P.)
(ROUCAYROL (J.-Cl.)
(TUBIANA (M.), M. conf.

Pneumo-phtisiologie ..... (KREIS (B.)
(MEYER (A.)
(RENAULT (P.)

MM.

Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	(DENIKER (P.) (DUCHE (D.) (FLAVIGNY (H.) (LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	(CERNEA (P.) (CHAPUT (Mme A.), (M. conf. agr. (GRELLET (M.)
Thérapeutique	(CHASSAGNE (P.) (LAMOTTE (M.) (MARCHE (J.)
Urologie	(AUVERT (J.) (MOULONGUET (A.) (QUENU (L.)

, ,

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.

Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	(ABOULKER (P.) (AMELINE (A.), Pr.s.ch. (VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	(PERRAULT (M.) (RAMBERT (P.) (THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	(GRASSET (J.) (MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	(DESVIGNES (P.) (OFFRET (C.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MAOURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

, ,

IV.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.), Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUCLER (J.), Pr. s. ch.

V.- CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

MM. BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté ..... M. LENA (J.)

Secrétaire principal ..... Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine ..... M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur ..... Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires ..... (Mmes CONTET (J.),
(FORGET (F.),
(Mlles LAURENT (H.),
(LE NOIR (G.),
(QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, L'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Charles DEBRAY

Qui nous a fait l'honneur
de présider cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR Guy ALBOT

Qui a bien voulu nous
accueillir dans son service,
nous confier cette observa-
tion et diriger notre travail.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ NEZELOFF

Qui a assuré le travail histologique de cette thèse.

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

MM. les Professeurs FEVRE
CATHALA
MARCHAL
BROUET
LACOMME
DEGOS

MM. les Docteurs ABOULKER P.
DUPUY

A MES PARENTS

A MA FEMME

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DU SYNDROME DE ROTOR

(ICTERE CHRONIQUE IDIOPATHIQUE

A BILIRUBINE CONJUGUEE)

Les anomalies congénitales du métabolisme de la bilirubine sont considérées comme une cause relativement rare d'ictère. En excluant l'ictère néonatal, on décrivait surtout, dans ce chapitre des hyperbilirubinémies constitutionnelles non hémolytiques, la maladie de GILBERT et l'ictère nucléaire de CRIGLER et NAJJAR.

Puis, DUBIN et JOHNSON et SPRINZ et NELSON, en 1954, décrivaient une forme d'ictère prolongé avec pigmentation hépatique.

Enfin, en1959, SCHIFF, BILLING et OIKAWA décrivaient un autre type d'hyperbilirubinémie constitutionnelle, sous le nom de syndrome de ROTOR, MANAHAN et FLORENTIN.

A propos d'un malade suivi en 1961-1962 dans le service du Dr. ALBOT, il a semblé utile de revoir les cas publiés jusqu'à ce jour de syndrome de Rotor, d'essayer de dégager les éléments du syndrome, de préciser ses rapports avec les autres types d'ictères chroniques.

L'intérêt de ces ictères chroniques apparaît considérable sur le plan théorique, à la lumière des travaux sur le métabolisme des pigments biliaires. Sur le plan diagnostique, il y a intérêt à reconnaître les ictères, sûrement plus fréquents que peut le faire penser le nombre des publications.

Monsieur F..., 23 ans, chaudronnier, a été adressé au Docteur ALBOT par le Docteur POIRIER (Angoulême), le 7 Avril 1962, pour un ictère chronique.

Antécédents

Ce sujet, d'origine espagnole, est né au Maroc où il a vécu jusqu'en 1959. Depuis, il réside en France.

Antécédents pathologiques :

Amibiase à l'âge de 4 à 5 ans.

Bilharziose vésicale contractée en 1955, traitée par les sels d'antimoine.

Antécédents familiaux :

On ne retrouve pas d'antécédent ictérique dans la famille. Le malade n'est pas issu d'une union consanguine.

Histoire de la maladie

Le début de l'ictère paraît remonter à 1957 (18 ans) : c'est à cette époque que l'on remarque, pour la première fois, un subictère conjonctival qui s'accompagne d'asthénie.

Depuis 1957, ce subictère est permanent, mais

variable, s'accentuant pendant de courtes périodes de 3 à 4 jours.

Ces recrudescences ictériques sont provoquées par :

- des excès alimentaires,
- les émotions,
- les changements brusques de température.

Pendant ces périodes, la fatigue est intense, les urines se colorent et les selles s'éclaircissent, mais sans être complètement décolorées.

Jamais, au cours de ces poussées, il n'existe de fièvre, de douleur, ni de prurit.

L'ictère s'accentue ainsi une à deux fois par mois.

En 1959, le malade signale 3 à 4 épisodes gastralgiques survenant en fin d'après-midi, durant un quart d'heure à une demi-heure, avec ballonnements et éructations. Ces épisodes, qui s'échelonnent au cours d'une quinzaine de jours, ne semblent pas en rapport avec une poussée ictérique.

En Mars 1962, le malade est hospitalisé à l'Hôpital d'Angoulême, à l'occasion d'une poussée ictérique, et on évoque alors le diagnostic d'hémoglobinose.

Dans le service, en Avril et Mai 1962, on observe un homme en bon état général, apyrétique. Il existe un subictère conjonctival et une coloration jaune discrète des téguments ; il ne souffre pas de douleurs abdominales. Le malade se plaint seulement d'une asthénie isolée.

A l'examen de l'abdomen, on ne palpe ni foie ni rate ; la vésicule n'est pas perçue.

Il ne semble donc pas que le malade soit en recrudescence ictérique.

Etude biologique

Etude hématologique :

= Numération formule sanguine :

Hématies par mm3	4.630.000
Leucocytes	3.800
Plaquettes	500.000
Hémoglobine	95 %
Valeur globulaire	1
Aspect des hématies	normal
Volume globulaire dans l'hématocrite :	46,5 %
Réticulocytes	1,9 %
Polynucléaires neutrophiles	23)
" éosinophiles	5) 30 %
" basophiles	2)
Monocytes	5)
Lymphocytes petits	17) 70 %
" grands	48)

= Temps de saignement ..... 3 mn 30

= Temps de coagulation :

1er tube : 7 mn 30 (N : 8 à 12)
2me tube : 10 mn 30 (N : 10 à 15)

= Complexe prothrombique :

	Temps du témoin	Temps du malade	Taux	Normale
Méthode globale de Quick	16	18	65 %	100 %
Dosage différentiel				
- Prothrombine	17,8	16,5	>100 %	100 %
- Proconvertine	26	26,2	100 %	100 %
- Proaccélérine	26,5	28,2	80 %	100 %

Dosage de fibrinogène : 3,5 g (N: 3 à 4 g/litre)

Temps de demi-vie des hématies (non corrigé) : 23 jours.

Bilirubinémie en mg/l.

	Avril 1962	Juillet 1962	Août 1962	Octobre 1962
Bilirubine :				
- totale	80	60	60	65
- libre	20	14	10	14
- monoconjuguée	26	)	18	28
- diconjuguée .	34	) 46	32	23

Epreuves fonctionnelles hépatiques

Galactosurie :	Avril 1962	Mai 1962
Quantité de galactose éliminée en 24 heures :	4,63 g.	2,89 g.

Floculation :

- Thymol	1 UML	2 UML
- Kunkel	7 UML	5 UML
- Gros	1,8 CC	1,7 CC
- RCT	0	0
- RAC	4 +	4 +
- Hanger	0	0

	Avril 1962	Octobre 1962
Cholestérol	2,65 o/oo	
Lipides totaux	7 "	
Phosphatases alcalines	1 UB	1 UB
Transaminases : SGOT	24 U	
SGPT	24 U	
Fer sérique	240 γ %	60 γ %

Electrophorèse

	Sérum témoin	Sérum malade
Albumine	55	52
Globulines totales	45	48
- α 1	4	5
- α 2	8	10
- β	14	11
- γ	19	22
Rapport S/G	1,2	1,1

Urée ..... 0,30 g/l
Glycémie ..... 0,80 g/l

B.S.P. :	Avril	Mai	Juin
Concentrations à 8 mn	90 (11')	105	100
" 15 mn	76	88	83
" 45 mn	45	44	49
" 60 mn	29	37	38
" 90 mn	20	21	26
" 6 h.			6
" 24 h.			4
P1	0,01835	0,01077	0,01156
P2	0,00792	0,00713	0,00611

Urines

Sels biliaires	0	0
Pigments biliaires	0	0
Urobiline	+	+
Mélanine	+	+
Coproporphyrine	0,228 mg 0/00	
Uroporphyrine	0,166 mg 0/00	
Porphobilinogène	0	

Selles

Stercobiline ..... 95 mg/échantillon

Bile

La réalisation des tubages duodénaux de notre

malade a été particulièrement difficile : avant instillation de sulfate de magnésie ou d'huile d'olive, il était impossible d'obtenir de la bile. Puis, à deux reprises, l'instillation de ces substances provoqua des douleurs abdominales et des vomissements avec rejet de la sonde. L'examen a été fait à deux reprises avec contrôle radiographique de la position duodénale de la sonde). Finalement, à un troisième examen, un écoulement biliaux put être obtenu après instillation dans la sonde de 5 cm3 d'huile butacaïnée à 0,5 % permettant d'obtenir un débit de 30 ml. en 15 mn de bile brun foncé. A cette occasion, on a pu faire :

- un contrôle du temps d'apparition de la B... P. dans la bile : 15 mn après l'injection intra-veineuse, on obtenait une coloration franche avec la lessive de soude ;

- une analyse de la bile, qui montrait un taux de bilirubine à 560 mg o/oo (alors que la bilirubinémie était à 60 o/oo mg).

Epreuve de perméabilité des voies biliaires au Rose Bengale marqué à l'Iode 131
(13 Juin 1962)

Scintigraphie hépatique à l'Or colloïdal
(15 Juin 1962)

1°)- Les courbes obtenues avec le Rose bengale montrent :

- une épuration sanguine plus lente qu'il est normal et incomplète ;

- une apparition intestinale s'effectuant vers la 14me minute, donc tout à fait normale, en faveur de voies biliaires perméables et orientant plutôt vers une obstruction intra-hépatique.

2°)- Les images scintigraphiques montrent un parenchyme homogène sans lacune susceptible d'évo-

quer une formation pathologique localisée.

Radiologie des voies biliaires

La cholécystographie de face et de profil après absorption d'Orabilix montre une vésicule normale, qui se contracte bien, mais le cholédoque est mal visible.

Avec la biligraphie intra-veineuse, on n'obtient aucune image vésiculaire, aucune image des voies biliaires.

Il faut donc noter, chez notre malade, la dissociation entre ces deux épreuves radiologiques.

Radiomanométrie des voies biliaires

Une étude kinésimétrique, puis radiomanométrique a été faite, le 27 Juillet 1962, par le Docteur KAPANDJI. Elle montre l'absence d'obstacle sur les voies biliaires ; elle met, de plus, en évidence des signes de dyskinésie duodéno-biliaire.

Laparoscopie

La vésicule n'est pas distendue. Le foie est petit, d'aspect et de coloration normaux.

Anatomie pathologique

Deux biopsies de foie obtenues par ponctions ont été examinées par le Docteur NEZELOFF.

L'étude histologique de cette biopsie montre les faits suivants :

1°)- Un parenchyme hépatique dont la structure, la lobulation, la cytologie grossière sont dans les limites de la normale. Seuls, quelques éléments cellulaires centro- et médio-lobulaires possèdent une

taille et une clarté cytoplasmique un peu excessives. En revanche, les éléments kupffériens sont parfaitement normaux.

2°)- La présence, dans les cellules centro et médio-lobulaires, de dépôts pigmentaires remarquables par leur taille petite, 1 à 2 µ, leur teinte généralement brunâtre (en l'absence de toute coloration). Ces dépôts pigmentaires sont présents sur toutes les coupes. Ils ne disparaissent pas après passage dans des solutions faibles d'acide ou d'alcali. Après oxydation par l'eau oxygénée, l'alun de fer, le lugol, ils ne changent pas de couleur. La coloration de Tiermann et Schmelzer y est parfaitement négative.

3°)- Après passage dans le noir Soudan, ces dépôts pigmentaires conservent une teinte brunâtre inégalement foncée.

La coloration à l'acide peracétique Schiff (coloration pour lipides non saturés) y est négative.

Ce pigment réduit les sels d'argent. La coloration de Fontana y est positive.

La réaction de Schmorl est également positive. En revanche, la coloration de Ziehl (pigment céroïde) y est négative.

Cet ensemble morphologique et histo-chimique permet de penser que le pigment présent est un pigment du groupe des lipochromes ou des lipofuchsines. Il possède, sur ces colorations histo-chimiques grossières, les mêmes particularités que le pigment présent dans la maladie de Dubin-Johnson. Cependant, son abondance est beaucoup moindre et la taille des dépôts pigmentaires est beaucoup plus faible.

o o

EN RESUME : Il s'agit d'un ictère chronique sans caractère familial, évoluant par poussées depuis cinq ans chez un sujet de 23 ans. Les examens montrent une hyperbilirubinémie mixte, une anomalie à l'élimination de la B.S.P., sans retard d'apparition dans le duodénum, une dissociation des explorations radiologiques des voies biliaires, l'absence d'obstacle sur les voies biliaires vérifiée à la radiomanométrie ; enfin, à l'examen histologique du foie, son caractère normal aux colorations courantes, mais la présence de pigments mise en évidence par des colorations spéciales.

. . .

o

o o

DISCUSSION

En faveur de l'origine hémolytique de cet ictère, on pouvait retenir : un dosage élevé de fer sérique (246 γ) - mais ce chiffre élevé n'a jamais été retrouvé par la suite ; le raccourcissement du temps de demi-vie des hématies (23 jours), - mais ce chiffre correspond à un temps non corrigé. D'après MEEUS BITH, le temps corrigé varie de 29 à 30 jours, et un chiffre de 23 jours correspondrait à une destruction globulaire par hémolyse pathologique de 0,9 % de la masse globulaire. Il ne semble donc pas que ce chiffre de 23 jours, trouvé chez notre malade, ait une signification pathologique valable.

D'autre part, l'étude des globules rouges quant à leur nombre, leur forme, leur résistance aux solutions hypotoniques, l'absence de réticulocytose et l'absence d'hémoglobine anormale ne permettent pas de retenir une étiologie hémolytique.

L'élimination d'une maladie de Gilbert est une étape du diagnostic étiologique. Elle est facile devant le pourcentage de bilirubine conjuguée (70 à

75 %). L'existence d'un pourcentage appréciable de bilirubine directe dans le sérum doit faire rejeter le diagnostic de cholémie familiale. (88)

La mauvaise visibilité des voies biliaires dans la cholécystographie pouvait faire soupçonner un obstacle sur la voie biliaire principale. Mais, le temps d'apparition de la B.S.P., l'épreuve au Rose Bengale marqué et surtout la radiomanométrie éliminent toutes possibilités d'obstruction extra-hépatique.

La bilirubinémie, à prédominance directe, la rétention importante de B.S.P. correspondent aux anomalies décrites dans les hyperbilirubinémies constitutionnelles du type Dubin-Johnson et Rotor. L'aspect normal du foie en laparoscopie et l'étude des premières coupes histologiques éliminaient, devant l'aspect normal du foie et l'absence de pigment intra-hépatique, le diagnostic de Dubin-Johnson.

Seules, les études histologiques ultérieures avec des colorations spéciales ont pu mettre en évidence la pigmentation intra-hépatique.

HISTORIQUE

La première hyperbilirubinémie constitutionnelle décrite est la maladie de Gilbert. Caractérisée par une augmentation de la bilirubine libre, elle a été étudiée par LEREBOULLET et GILBERT en 1900. L'hyperbilirubinémie semble due à un déficit en glucuronyl transférase. Ce déficit a pu être démontré en dosant l'activité enzymatique de broyats de foies (1, 3). Mais il pourrait s'agir aussi d'un trouble du mécanisme de transport de la bilirubine libre jusqu'au lieu de la glucuroconjugaison.

Les quelques cas d'ictère de l'enfant avec lésions neurologiques, décrits par CRIGLER et NAJJAR, représentent probablement une forme grave de la maladie de Gilbert.

A côté de ce premier groupe d'ictères familiaux non hémolytiques où la cholémie est exclusivement faite de bilirubine libre, on a décrit, à partir de 1954, des ictères chroniques à bilirubines libre et conjuguée associés à une pigmentation des cellules hépatiques. Les premières publications furent faites à la même époque par DUBIN et JOHNSON (39-40) et par SPRINZ et NELSON (85).

Ces ictères idiopathiques, familiaux, se caractérisent par un ictère léger, variable, évoluant par poussées accompagnées de douleurs de l'hypocondre droit et aggravé par des épisodes infectieux.

Ces cas ont été décrits chez les hommes ou chez les femmes, dans différentes races ; un cas récemment publié concerne un sujet de race noire (19) ; on peut

toutefois noter une prédominance chez les sujets israélites d'origine persane (20).

Le facteur familial est retrouvé dans 30 % des cas. BECKER insiste, dans les deux cas familiaux qu'il a étudiés, sur la consanguinité des parents des malades et pense que la transmission pourrait se faire suivant le mode dominant. (Ce fait est également noté par CALDERON).

Le début de l'ictère se place le plus souvent avant 30 ans ; cependant, chez le malade de BARTHOLOMEW et coll. (11), la découverte de la jaunisse a été faite à l'âge de 70 ans.

Une fatigue, une émotion peuvent déclencher la première poussée d'ictère. La symptomatologie est variable, mais, dans la plupart des cas, les poussées ictériques sont accompagnées de douleurs abdominales, épigastriques ou de l'hypocondre droit, et parfois d'une hépatomégalie modérée et sensible.

Quant au pronostic, l'affection aurait, pour JOSEPH (59-60), un retentissement sur la croissance. Dans plusieurs cas, on retrouve une association avec une lithiase vésiculaire (6 et 69). L'évolution est bénigne pour tous les auteurs : CAMPBELL étudie deux malades de 72 et 76 ans (26), sauf pour STEPHANOVIC (86) qui, chez l'un de ses malades, observe une sclérose hépatique jeune et, chez l'autre, une cirrhose, soulignant à leur propos l'importance de la carence en protides animaux.

La maladie peut être caractérisée par :

1°- un syndrome biologique :

- rétention de B.S.P.,
- bilirubinémie élevée directe et indirecte ;

2°- la non-visualisation de la vésicule et des voies biliaires par la cholécystographie ;

3°- un syndrome anatomique : la surcharge pigmentaire des hépatocytes par un pigment que certains auteurs qualifient d'inconnu, que d'autres rattachent au groupe des lipofucshines, que d'autres enfin pensent être de la mélanine (24-28).

Le pigment hépatique est centro-lobulaire, respectant le tissu réticulo-endothélial -sauf dans un cas de STEPHANOVIC (86) ; la quantité de pigment est variable, parfois très abondante, colorant alors le foie qui est décrit comme un foie vert, noir ou violet, permettant de faire le diagnostic à la laparoscopie ou à la laparotomie.

Dans les deux familles étudiées par WOLF (100), les pigmentations hépatiques variaient du foie noir à une pigmentation différant peu de celle que l'on peut observer sur des coupes de foie normal, sans qu'il existe de parallélisme entre le taux de bilirubine et l'intensité de la pigmentation intra-hépatique.

D'autres anomalies ont été décrites :

1°- dans le métabolisme de la B.S.P., dont le taux sanguin peut augmenter au-delà de la 45me minute (28 et 67) ;

2°- dans les urines :

mélanurie (24-28-30) ;
traces de tyrosine et de tryptophane (24).

o

o o

LE MÉCANISME DE CET ICTERE

De nombreuses hypothèses ont été avancées concernant la pathogénie de cet ictère : troubles hépatiques acquis, séquelles d'une hépatite, troubles dus à une carence alimentaire prolongée, mécanisme comparable à celui de l'hémosidérose.

Pour DUBIN, il s'agirait d'un trouble métabolique congénital : toutes les perturbations résultant d'une cause unique : l'insuffisance excrétrice du foie. Ce trouble ne serait pas spécifique d'un métabolisme déterminé, mais affecterait de nombreux corps normalement excrétés par le foie.

On peut aussi envisager la possibilité d'une interférence entre la surcharge pigmentaire et les processus d'excrétion, le pigment accumulé dans les cellules hépatiques venant troubler le mécanisme d'épuration-excrétion ; mais on explique mal alors le manque de parallélisme qui existe entre la quantité de pigment déposé dans les cellules hépatiques et l'importance de l'hyperbilirubinémie.

Depuis les publications initiales, les observations se sont multipliées : BRISBOIS (20), dans une revue de la littérature, en 1960, en dénombrait 60 cas. Depuis, bien d'autres ont été rapportés (BERKAWITZ, MANDEMA, ARIAS, CALDERON).

En 1959, SCHIFF, BILLING et OIKAMA étudiaient une malade présentant un ictère familial, non hémolytique, avec bilirubine conjuguée dans le sérum et chez qui la ponction-biopsie du foie avait ramené du tissu hépatique normal. Les auteurs faisaient état d'une publication datant de 1948, de ROTOR, MANAHAN et FLORENTIN, concernant 5 cas semblables, et proposaient le nom de syndrome de Rotor, Manahan et Florentin, pour ces malades.

Depuis, d'autres cas ont été rapportés et, actuellement, on peut faire état de 14 cas publiés dont on trouvera la description rapide ci-après :

1°)- ROTOR ET COLL. (1948)

Description d'un ictère familial non hémolytique, caractérisé par :

- Une hyperbilirubinémie directe, une rétention importante de la B.S.P., l'absence d'hémolyse (étude hématologique faite par STRANSKY) ; une évolution par poussées, accompagnées dans un cas de douleurs de l'hypocondre droit ; une cholécystographie normale ; un foie macroscopiquement normal.

Etude familiale :

- Dans un cas : une soeur ictérique,
  deux enfants ictériques.

- Dans l'autre : une soeur ictérique.

Dans la discussion, ROTOR soupçonne une anomalie congénitale de l'excrétion de la bilirubine par la cellule hépatique.

Biopsie hépatique : les cellules hépatiques apparaissent gonflées, avec un noyau bien distinct, mais un cytoplasme vacuolé et parfois finement granulé.

o

o o

2°)- SCHIFF, BILLING ET COLL. (1959)

Décrivent un ictère familial, non hémolytique, avec bilirubine conjuguée dans le sérum.

Ictère chronique, avec hyperbilirubinémie directe, pour 50 %, rétention de B.S.P. et retard à l'apparition dans la bile (45'), cholécystographie normale, cholangiographie négative, absence de signes d'hémolyse.

Une soeur est étudiée :

- hyperbilirubinémie directe,
- rétention de B.S.P.

Ponction-biopsie : normale, même en microscopie électronique.

o

o o

3°)- DAVIS, en 1959,

rapporte les observations de trois malades : une jeune femme de 19 ans et un garçon de 15 ans de la même famille, un homme de 39 ans, originaire d'Amérique centrale, présentant un ictère prolongé avec hyperbilirubinémie mixte et rétention de B.S.P..

Les examens histologiques du foie étaient normaux dans deux cas. Dans un cas, existait une dégénérescence graisseuse importante, en rapport avec une carence alimentaire.

o

o o

4°)- PECK (1960)

Rapporte l'observation d'un sujet de 23 ans, d'origine turque, dont l'ictère remonte à l'enfance, évoluant par poussées, accentué par la fatigue et les infections.

Examiné en 1958, on note un subictère cutané, sans signe clinique, une hyperbilirubinémie directe et indirecte, rétention de la B.S.P., cholécystographie normale.

La ponction-biopsie hépatique était normale.

Dans ce cas, il existe parfois une coloration rougeâtre des urines et une coproporphyrinurie.

L'auteur fait une étude familiale et trouve 11 sujets ictériques dans la famille.

o

o o

5°) - HAVERBAECK (1960)

Etudie deux ictères chroniques idiopathiques :

1)- L'un, chez un homme de 27 ans, dont la première poussée ictérique remonte à l'âge de 4 ans; les poussées, favorisées par la fatigue, les émotions, s'accompagnent d'hypercoloration des urines, et, une fois, d'une hépatomégalie douloureuse.

L'hyperbilirubinémie est mixte, accompagnée d'une rétention de la B.S.P.. La cholécystographie est normale.

2)- La soeur de ce malade présente, depuis la première année de sa vie, des poussées ictériques, favorisées par la fatigue, accentuant un subictère chronique, sans signe clinique accompagnateur. Ce subictère est paradoxalement effacé par les grossesses.

Il existe une hyperbilirubinémie mixte, une rétention modérée à la B.S.P..

Cholécystographie normale.

Dans les deux cas, l'histologie hépatique est normale.

o

o o

6°)- WILNER (1960)

Publie l'observation d'un homme de 33 ans, ictérique depuis l'âge de 21 ans, chez qui le diagnostic d'ictère sphérocytaire avait été porté.

L'ictère est accentué par la fatigue ; il n'est accompagné d'aucun signe clinique ; l'hyperbilirubinémie est à prédominance indirecte ; il existe une rétention de la B.S.P. et la vésicule est mal vue en cholécysto- et en biligraphie.

L'histologie hépatique est normale.

o

o o

7°)- En 1960,

CHARBONNIER étudie très complètement un sujet nord-africain de 28 ans, dont les antécédents personnels lointains et familiaux restent inconnus, qui, depuis 1951, a fait quatre poussées ictériques dont la plus longue a duré 16 mois, séparées par des rémissions allant de deux mois à plus de quatre ans (1954-1958).

A chaque poussée, l'ictère s'installe progressivement, parfois avec un épisode grippal, parfois avec des douleurs de l'hypocondre droit.

La bilirubinémie est mixte.

La cholécystographie est normale, alors que la biligraphie est négative.

Il existe une importante rétention de la B.S.P. dans le sang, mais le temps d'apparition dans la bile est normal.

Dans cette observation, on note un certain degré d'hémolyse, une érythroblastose médullaire, réticulocytose - à 2,5 à 3,6 % -, temps de demi-vie des hématies raccourci. Temps de demi-vie corrigé = 30 jours (Selon la méthode de Mme COMBRISSON).

La ponction-biopsie du foie montre une histologie normale.

o

o o

8°)- ARIAS (1961)

Rapporte l'observation d'une famille dans laquelle il a pu observer deux ictères chroniques de Dubin - Johnson et un ictère chronique non hémolytique avec foie normal, type Rotor.

Il s'agissait d'un sujet porto-Ricain de 33 ans, dont l'ictère avait été remarqué pour la première fois 11 ans auparavant. En 1959, lorsqu'il a été examiné, le malade présentait un subictère sans signe clinique, une hyperbilirubinémie dont 50 % était conjugué, une rétention de la B.S.P., une cholécystographie per os normale.

Ponction-biopsie du foie : normale. En microscopie électronique, l'auteur note seulement une augmentation du nombre des lysosomes péricanaliculaires.

o

o o

9°)- GOUTTAS, en 1961,

Rapporte l'observation d'un homme de 36 ans, ictérique depuis l'enfance, dont les seules anomalies biologiques sont une hyperbilirubinémie à prédominance directe, une rétention de la B.S.P.. Les autres examens fonctionnels hépatiques, les résultats de l'examen hématologique sont normaux. Histologiquement, le foie est normal.

L'autre malade, publié conjointement, ne semble pas rentrer dans le cadre des ictères chroniques non hémolytiques. En effet, il existe une hémoglobine anormale de type A + A2, et l'histologie du foie montrait une dégénérescence graisseuse.

o

o o

10°)- PORUSH, en 1962,

Publie l'observation d'une femme de 40 ans, d'origine italienne, hospitalisée en 1959 au Mount Sinaï Hospital pour un ictère qui durait depuis près de 30 ans. Ictère d'intensité variable, dont les poussées s'accompagnaient d'urines foncées et de fatigue. Il existait parfois des douleurs de la partie supérieure de l'abdomen et, en 1952, on avait découvert une lithiase biliaire.

Il ne semblait pas exister d'antécédents ictériques familiaux (mais l'étude portait seulement sur les deux enfants de la malade).

L'histologie hépatique était normale.

o

o o

11°)- VASSILOUNIS, en 1962,

Publie l'observation d'un malade atteint d'ictère chronique familial (un oncle maternel ictérique) avec une bilirubine à 88 mg. par litre (mixte), des tests hépatiques normaux, sans signe d'hémolyse.

La cholécystographie orale est normale, mais l'essai de biligraphie intra-veineuse est un échec.

Cette observation se distingue par :

- la faible rétention de B.S.P. : 6 % à 45 mn;

- histologiquement, la présence dans les hépatocytes de granules jaune or dont la nature reste indéterminée.

o

o o

CAS	ROTOR	SCHIFF	HAVERBACK		WILLNER	ARIAS	CHARBONNIER	GOUTTAS	PORUSH	PECK	VASSILOUNIS	DAVIS			Mr.F.
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Sexe	F	F	M	F	M	M	M	M	F	M	M	M	F	M	M
Age	19	29	27	32	33	35	28	36	40	23	30	15	19	39	23
Début	enf.	16	4	1	21	24	19	4	10	enf.	18				18
Cas famil.	+	+	+	+		D.J.		+		+	+	+	+		
Douleurs abdom.	+		+				+	+			+				
Asthénie		+							+	+		+	+		+
Ictère	Var.	Perm.	Var.	Var.	Var.		Var.	Var.	Var.	Var.	Perm.				Var.
Foie	nl.	nl.	nl.	nl.	nl.	nl.	nl.		nl.	nl.	nl.				nl.
Pigm. bil. urines	+	+				+	+			+	+				
Urobilin.		+			+		+	+		+	+				+
Bilirubin.	22 mg/l	40-76	40-70	58	25	53	27-200	78	90	60	44-56	de 40 à 120 mg/l			60-80
Bil. conj.	70%	50-55	30	50	21	45	61	75	45	60	20-45	50 %			75 %
Phosphatase alc.	4,4 UB				3,5 KA	3,4 à 6,7 KA	2 UB	9 UB		6,5 KA	7,4 KA				1 UB
BSP % 45'	28,5	65	30	15	28-39	23-29	32-40	41,5	44	49	6	44 à 56			45
Cholécystographie	Nle	Nle	Nle	Nle	↘	Nle	Nle		Nle	Nle	Nle				↘
Biligraphie		0			↘		0				0	Nle			0

A partir de ces 14 observations, que nous avons revues en détail, et de notre malade, nous pouvons dégager les grandes lignes du syndrome:

La fréquence de l'affection n'est pas connue. Les cas diagnostiqués ne correspondent sans doute qu'à un petit pourcentage des cas existants.

Cette courte série comprend 10 hommes et 5 femmes.

Au point de vue de la répartition raciale et géographique, l'affection a été surtout décrite en Amérique, mais chez des sujets d'origine japonaise (79) et porto-ricaine (5), et dans les pays d'Amérique du Sud. On compte plusieurs sujets méditerranéens : 2 Grecs, 1 Algérien, 1 Espagnol, 1 Turc.

LE FACTEUR FAMILIAL

Est présent dans 8 des 15 cas.

N'est pas étudié dans 2 cas.

Une étude généalogique a été faite dans les cas de ROTOR, PECK et ARIAS. Le premier auteur retrouve 4 membres de la famille étudiée, ictériques chroniques ; le second en trouve 11. Enfin, ARIAS publie, en même temps que son malade, l'observation de deux parents atteints de Dubin-Johnson.

CLINIQUE

Le début de l'ictère remonte souvent à l'enfance, mais le début de l'affection est le plus souvent impossible à faire préciser. Dans tous les cas, l'ictère est remarqué avant l'âge de 25 ans.

Un laps de temps variable s'écoule entre le

début de l'affection et le moment où le diagnostic est posé. La maladie évolue par poussées, au cours desquelles l'ictère s'accentue, séparées par des rémissions pendant lesquelles l'ictère disparaît complètement ou persiste sous la forme d'un subictère conjonctival.

L'observation de CHARBONNIER se distingue par la longueur des poussées allant jusqu'à 18 mois, et, au cours d'une des poussées, par la présence de phénomènes douloureux abdominaux pendant lesquels on pouvait palper le bord inférieur du foie. Dans un autre cas (52), une poussée ictérique s'est accompagnée d'une hépatomégalie douloureuse.

Le mode de début est le plus souvent insidieux; l'entourage du sujet remarque ictère cutané ou subictère conjonctival. ROTOR a vu une de ses malades à l'occasion d'un épisode de douleurs épigastriques. Dans 5 cas, c'est à l'occasion d'une fatigue, d'un épisode infectieux, d'une émotion qu'apparaît pour la première fois l'ictère. L'ictère est le seul signe clinique dans 8 cas. Dans 4 cas, il s'accompagne d'une hypercoloration des urines.

L'évolution : La maladie est bien tolérée.

Deux grossesses ont été observées chez deux malades. Dans un cas (52), l'ictère diminuait lors des grossesses.

HEMATOLOGIE

L'étude du malade de CHARBONNIER révélait une hyperhémolyse indiscutable. L'auteur pense que cette hémolyse n'est pas d'origine globulaire. Dans les autres cas, le taux des réticulocytes était inférieur à 2 %. La formule sanguine était normale et le temps de demi-vie des hématies marqué au CR 51 était normal (31-74) quand il a été étudié. Dans notre observation, nous avons vu que la durée de demi-vie non corrigée était de 23 jours, ce qui correspond à

un temps corrigé très proche de la normale.

ETUDE FONCTIONNELLE HEPATIQUE

L'hyperbilirubinémie constitue la première anomalie caractéristique de la maladie. Elle existe dans tous les cas, variant de 22 à 200 mg/litre.

L'élévation porte sur les deux bilirubines indirecte et directe. Le pourcentage de bilirubine directe varie de 20 à 75 %.

Les tests de floculation sont toujours normaux.

Les phosphatases alcalines restent dans les limites de la normale, de 1 à 9 UB.

La galactosurie était normale dans tous les cas où elle a été étudiée, sauf chez notre malade, où l'élimination totale de galactose variait de 2,89 g à 4,03 g par 24 heures.

L'hippuricurie étudiée deux fois était normale (79).

Epuration de la B.S.P.

Dans toutes les observations, sauf dans celle de VASSILOUNIS, on note une rétention de la B.S.P. dans le sang. Sans que l'on puisse parler de parallélisme entre la rétention de la B.S.P. et l'hyperbilirubinémie, il semble exister une corrélation entre les deux examens, et les plus forts pourcentages de rétention de B.S.P. correspondent aux bilirubinémies élevées (47-74-79). L'excrétion de la B.S.P. est toujours très retardée ; dans deux observations, il reste encore plus de 5 mg o/oo de B.S.P. dans le sang après la douzième heure.

Quand il a été étudié, le temps d'apparition de la B.S.P. dans la bile était normal (31-52).

L'étude des métabolites de la B.S.P. dans le sang a été faite trois fois (31-74-79). Elle a toujours montré un taux très faible de dérivés conjugués.

URINES

La présence de pigments biliaires est signalée dans 6 observations, la présence d'urobiline dans 6. La recherche de porphyrine est positive 2 fois. Notre observation se signale par la présence de mélanine dans les urines.

RADIOLOGIE

La cholécystographie orale était normale dans 10 cas ; dans un cas, elle donnait une mauvaise image vésiculaire ; ailleurs, son résultat n'est pas mentionné. Dans 4 cas, où la cholécystographie était normale, la biligraphie intra-veineuse était totalement défectueuse. Dans deux cas, elle donnait une mauvaise image des voies biliaires ; dans les autres cas, son résultat n'est pas mentionné.

Une étude radiomanométrique a été faite chez le malade de CHARBONNIER à l'occasion d'une laparotomie exploratrice : elle était normale. Notre malade est le seul à avoir eu une radiomanométrie et une kinésimétrie par ponction vésiculaire.

Cette étude nous a permis d'affirmer l'absence d'obstacle sur les voies biliaires. L'étude des pressions a fait découvrir l'existence d'une dyskinésie duodénale importante.

Rappelons schématiquement le métabolisme de la bilirubine pour essayer d'expliquer le mécanisme des hyperbilirubinémies constitutionnelles. Depuis HIJMANS VAN DEN BERGH, on sait que la diazotation de la bilirubine détermine une réaction colorée. Cette diazoréaction peut être immédiate ou lente ; la rapidité de la diazoréaction a permis de classer les ictères en deux catégories : les ictères à bili-

rubine directe (où la diazoréaction est immédiate) et les ictères à bilirubine indirecte (où la diazoréaction est lente). On admettait que cette différence de comportement entre les deux bilirubines était dué à la combinaison de la bilirubine avec une protéine, la globine ; la bilirubine indirecte était considérée comme une bilirubinoglobine et la bilirubine directe comme la bilirubine proprement dite.

En 1956, BILLING et LATHE, SCHMID et TALEFANT montraient presque simultanément que la bilirubine directe était un ester glycuronique de la bilirubine et que la bilirubine indirecte était de la bilirubine libre.

La bilirubine provient de l'hème de l'hémoglobine libéré par l'hémolyse physiologique. Cette transformation a lieu dans l'ensemble du système réticulo-endothélial. La bilirubine libre passe dans le plasma et est captée par les cellules hépatiques. On ignore encore tout du mécanisme de transport de la bilirubine vers le lieu de conjugaison et de sa captation par les cellules hépatiques. La glycuro-conjugaison a lieu essentiellement dans le foie : le donneur d'acide glucuronique est l'acide uridine-diphospho-glucuronique. Le glucuronyltransférase catalyse la réaction.

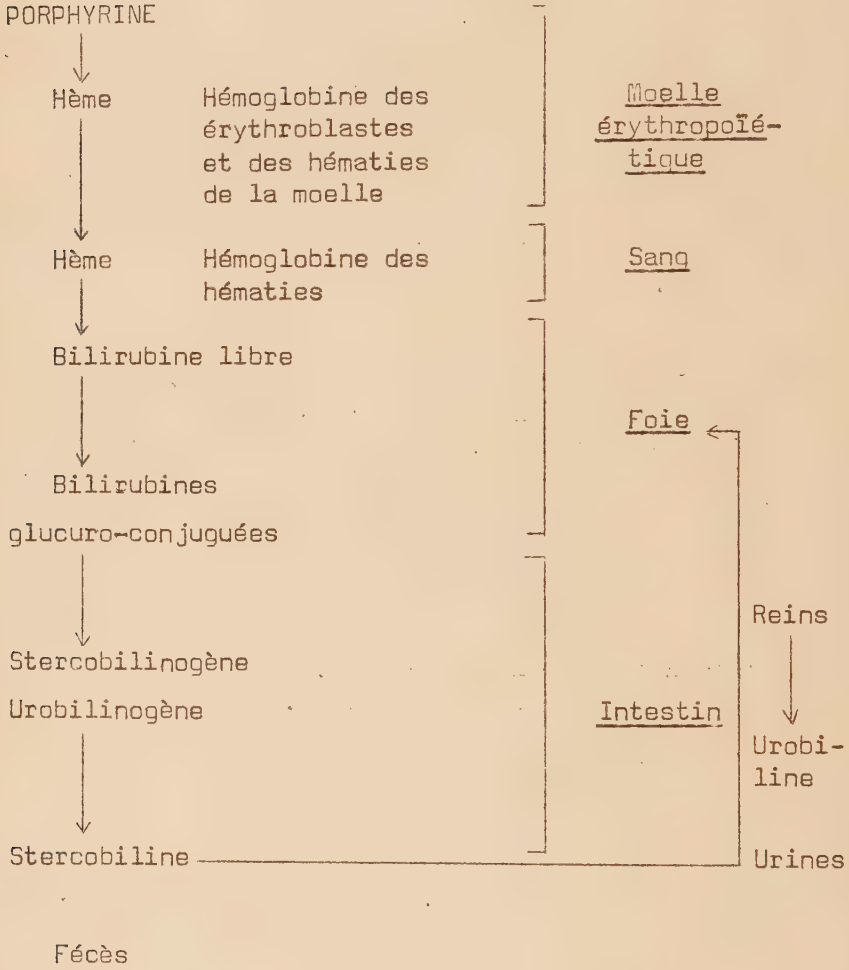
On ignore également tout du mécanisme d'excrétion de la bilirubine dans la bile.

Accessoirement, la glucuro-conjugaison peut se faire en dehors du foie, notamment dans le rein. Il s'agit alors de bilirubine monoglucuro-conjuguée.

D'autre part, il existe dans la bile, à côté des glucuro-conjugués, des conjugués non glucuroniques, essentiellement des dérivés sulfo-conjugués.

METABOLISME DE LA BILIRUBINE

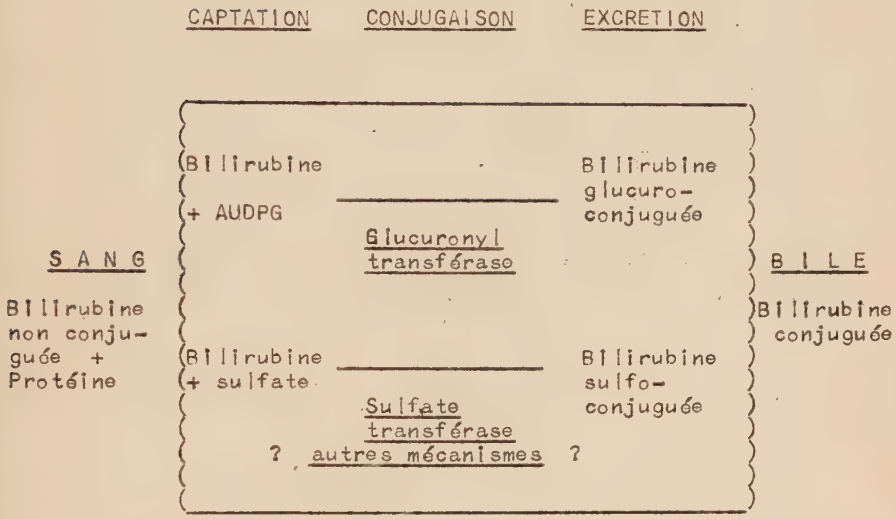
CHEZ LE SUJET NORMAL



(D'après ISRAELS, SUDERMAN et RITZMANN - 57)

METABOLISME DE LA BILIRUBINE DANS LE FOIE

(D'après ARIAS)



A partir de ce schéma, il est relativement facile de classer le mécanisme de la maladie de Gilbert. Les études enzymatiques, faites sur des broyats de foies de sujets atteints de la maladie de Gilbert, ont permis de déceler le trouble responsable de l'hyperbilirubinémie indirecte qui caractérise la maladie (1-3). Les sujets souffrent d'un déficit en glucuronyl transférase. Ce défaut génétique a été retrouvé dans le règne animal : il existe chez certaines souches de rats ictériques, le même déficit héréditaire portant sur ce système enzymatique.

Toutefois, certains auteurs américains (3-82) divisent les sujets atteints de maladie de Gilbert en deux groupes.

- Dans le premier groupe, ils rangent les sujets dont les niveaux de bilirubine indirecte sont entre 50 et 200 mg par litre et dont l'ictère est noté tôt dans la vie. Chez ces malades, l'hyperbi-

lirubinémie est rapportée à un déficit en glucuronyl transférase.

- L'autre groupe comprend les malades, les plus nombreux, dont les taux de bilirubine varient entre 10 et 40 mg par litre et où l'hyperbilirubinémie peut être intermittente.

L'étude de ces malades a montré que la formation de glucuronyl était normale, et on pense que c'est ici la captation de la bilirubine par la cellule hépatique qui est anormale. Dans un article récent, BAMATTER et coll. (8) ont rapporté un cas d'ictère chronique non hémolytique à bilirubine libre dans lequel l'étude histologique électronique montrait des altérations du pôle vasculaire de l'hépatocyte. Ces altérations, que les auteurs ont retrouvées dans un autre cas de maladie de Gilbert, pourraient, à leur avis, être le substratum anatomique d'un trouble du transport intra-hépatique de la bilirubine.

Le mécanisme de l'ictère dans la maladie de Dubin-Johnson et de Rotor n'est pas connu.

Il ne s'agit pas d'un trouble de la conjugaison de la bilirubine : le dosage des activités glucuronyl transférase, quand il a été contrôlé, était toujours normal.

Toutefois, la présence de composés monoconjugués et de sulfates de bilirubine peut suggérer une imperfection de la conjugaison. Le taux de bilirubine indirecte peut être expliqué par une insuffisance relative de la transférase, mais aussi par une nouvelle séparation de la bilirubine et de l'acide glucuronique.

Dans la maladie de Dubin-Johnson, la présence de pigments pose un autre problème. Pour beaucoup d'auteurs, il s'agirait d'une lipofuschine. Le métabolisme des lipofuschines est mal connu ; on sait seulement que le foie intervient dans ce métabolisme en assurant l'excrétion du pigment. Il semble donc exister une anomalie de l'excrétion de la bilirubine

et des lipofuschines dans les cas de maladie de Dubin-Johnson où le pigment a été formellement identifié comme une lipofuscrine. Dans d'autres cas,où le pigment a été identifié comme de la mélanine (24-28), faut-il conclure qu'il existe également un trouble du métabolisme de ce pigment ? En tout cas, le pigment intra-hépatique ne semble jamais être un produit de dégradation de l'hémoglobine, comme dans les cas d'anémies hémolytiques congénitales avec inclusion intra-érythrocytaire (70). Dans un cas de cette maladie rapporté récemment, MOZZICONACCI et coll. insistaient sur l'analogie qui existait entre la disposition centro-lobulaire d'un pigment du groupe des bilifuschines et la disposition du pigment dans les cellules hépatiques des malades atteints de maladie de Dubin-Johnson.

Faut-il lier la présence de pigments dans les hépatocytes et l'hyperbilirubinémie ? Nous avons vu qu'il ne semblait pas exister de parallélisme entre ces deux faits en étudiant les différents cas de Dubin-Johnson.

Il faut ici revenir sur les observations de ARIAS et de WOLF (5-100).

Dans son étude, WOLF examine 8 membres de deux familles, atteints de Dubin-Johnson. La quantité et la distribution des pigments sont variables dans les 8 cas, et l'auteur conclut que le pigment n'est pas la cause de l'ictère.

La famille étudiée par ARIAS comporte 3 individus ictériques, dont 2 ont une pigmentation intra-hépatique et le troisième une histologie hépatique normale. Chez ce dernier malade, 4 ponctions-biopsies, faites sur une durée de 14 mois, ont toujours montré une histologie hépatique normale en microscopie optique et en microscopie électronique. Il n'existe pas de différence significative entre les taux de bilirubine des trois sujets (Le taux le plus élevé est observé chez le malade dont l'histologie hépatique est normale). Les études des pigments biliaires, de la glucuro-conjugaison et des métabolites

de la B.S.P. fournissent des résultats semblables, et l'auteur, tenant pour invraisemblable la coexistence, dans une même famille, de deux syndromes pathologiques aussi rares, considère que les trois malades sont atteints de la même maladie, mais à des degrés différents.

En dehors de la pigmentation intra-hépatique, quelle différence subsiste pour séparer les deux syndromes ? ROTOR considère comme caractéristique de la maladie son origine congénitale, bien que l'ictère puisse disparaître après la période néo-natale, se maintenant dans un état latent pendant la première enfance, pour se manifester à nouveau plus tard et persister toute la vie. Ce caractère n'a pas été retrouvé constamment dans les cas publiés depuis.

L'étude du métabolisme de la B.S.P. pourrait fournir un élément de distinction entre les deux maladies. Depuis les observations publiées simultanément, de CAROLI et de MANDEMA, on a insisté sur la remontée secondaire du taux plasmatique de la B. S.P. après 45 minutes. Cette anomalie, mal expliquée, n'a pas été retrouvée dans les cas de maladie de ROTOR, où elle était recherchée (5 fois sur 15).

Dans les trois cas où elle a été faite (31-74-79), l'analyse de la B.S.P. retenue dans le sang a montré qu'il s'agissait presque entièrement de B.S.P. non conjuguée. On peut donc supposer que, chez ces trois malades, présentant le syndrome de Rotor, il existe une anomalie de la synthèse mercaptide. En supposant cette anomalie, on explique partiellement la rétention de B.S.P., car des études (97) ont montré que si la conjugaison de la B.S.P. ne détermine pas son excrétion, il semble, en expérimentation animale, que ce soit l'élimination de la B.S.P. glutathionyl qui détermine le taux maximum d'élimination de la B.S.P.. Ces anomalies de la conjugaison de la B.S.P. ne semblent pas avoir été signalées dans la maladie de Dubin-Johnson.

Les différences qui peuvent être notées maintenant entre les deux syndromes sont minimes :

- Absence de douleurs et de poussées d'hépatomégalie dans le Rotor,

Cholécystographie négative dans le Dubin-Johnson.

Nous voyons donc que le pigment hépatique est le seul caractère qui permette de différencier les deux syndromes. Récemment, UEDA, de Tokyo, a observé, dans trois cas de maladie de Rotor, de fines particules opaques en microscopie électronique. Ces pigmentations étaient semblables à celles que l'auteur observait sur des coupes de maladie de Dubin-Johnson (93). Toutes les observations publiées de maladie de Rotor ne comportaient pas une étude histologique en microscopie électronique ; toutefois, dans les deux cas (5-79) où elle a été faite, cette étude était normale. Chez notre malade, les premières coupes histologiques ont été considérées comme normales, mais les colorations spéciales ont révélé la présence de pigments intra-hépatiques. Dans l'observation de VASSILOUNIS (94), il existait également des granulations intra-hépatiques. Peut-on en déduire qu'il s'agit d'une même maladie, les différences pouvant être expliquées par la difficulté particulière d'excrétion portant sur une substance, ou par un degré différent dans le déficit enzymatique soupçonné, ou encore par deux déficits différents mais très proches. Peut-être, dans cette optique, pourrait-on étudier l'évolution lointaine des Rotor et chercher plus tard l'accumulation de pigment ? Quoi qu'il en soit, seule une étude enzymatique semble pouvoir apporter une réponse à ces questions.

Car, jusqu'ici, on sait seulement que le processus d'excrétion de la bilirubine est affecté, en dehors des hépatites, par certaines drogues. ARIAS a pu diminuer la capacité d'excrétion de la bilirubine conjuguée, chez le rat et le lapin, en leur administrant de la Noréthandrolone (4). Il pense que le produit interfère avec le processus par lequel la bilirubine conjuguée passe du foie dans la bile. Mais, dans l'étude récente qu'ils font des ictères à la Noréthandrolone, CACHIN et LEVY (25) observent des lésions électives des parois des cana-

licules biliaires responsables, selon eux, du trouble de l'excrétion biliaire.

D'autres études en pathologie animale ont été faites au moyen d'une substance ictérigène. En 1937, REMINGTON et Coll. étudiaient, chez des moutons, un syndrome caractérisé par un ictère et une photosensibilisation. L'affection pouvait être reproduite par l'administration d'extraits végétaux (Lippia Rehmanni), dont on a pu isoler la substance active. Celle-ci inhibe, chez quelques espèces animales, l'excrétion de la bilirubine, sans atteinte toxique évidente du foie. L'expérimentation sur le lapin, porteur d'une fistule biliaire à qui on administre la substance, montre que l'excrétion de bile et de B.S.P. est supprimée pendant la durée de son action. Les phosphatases alcalines restent normales et on n'obtient pas de modifications histologiques. Le fait que le mécanisme de conjugaison de la B.S.P. et celui de la bilirubine ne soient pas identiques (dans le premier cas, la conjugaison se fait avec des amino-acides, dans l'autre, avec l'acide glucuronique) et l'absence d'excrétion de bilirubine après injection intra-veineuse de bile de lapin, qui est riche en diglucuronide de bilirubine permettent de rejeter une intervention de la substance au niveau du processus de conjugaison. Si l'administration est faite par voie intra-péritonéale et non plus par voie intra-veineuse, on peut alors recueillir par la fistule une bile incolore. Et les auteurs admettent que l'"ictérogénine" (qui est un acide triterpène) provoque, en cas d'intoxication faible, un ralentissement du passage de la bilirubine et de la B.S.P. à travers la cellule hépatique ; à haute dose, une inhibition de la sécrétion biliaire, peut-être par altération de la perméabilité des cellules des canalicules biliaires. Mais si on a pu altérer expérimentalement le processus de l'excrétion biliaire par un toxique qui semble agir au niveau de la perméabilité cellulaire et créer ainsi un ictère se rapprochant de l'ictère de ROTOR, il reste à trouver son mécanisme exact, probablement enzymatique.

C O N C L U S I O N S

Dans le cadre des ictères chroniques non hémolytiques, on a l'habitude d'étudier distinctement les syndromes de DUBIN-JOHNSON et de ROTOR. Ces ictères chroniques sont définis par leur caractère familial, une hyperbilirubinémie mixte, et une rétention de la B.S.P.. La séparation des deux maladies procède plus d'une différence d'intensité entre les symptômes (cholécystographie normale et absence de phénomènes douloureux abdominaux dans le Rotor) que d'éléments distinctifs majeurs en dehors de l'histologie hépatique. Et, de fait, la présence ou l'absence de pigmentations intra-hépatiques constituait la seule différence entre les deux syndromes. Il semble qu'il s'agisse, là aussi, d'un élément quantitativement variable. La fréquence des deux affections est certainement plus grande que pourrait le faire penser le faible nombre d'observations publiées. Il est important d'en faire le diagnostic, pour éviter à ces malades des interventions chirurgicales inutiles.

La pathogénie des deux affections est inconnue. Et ce n'est qu'avec la découverte du trouble étiologique, probablement métabolique, qui affecte l'excrétion de la bilirubine, de la B.S.P., de substances iodées de contraste et peut-être de pigments, que l'on pourra affirmer l'identité des deux syndromes.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

Le Doyen
de la Faculté de Médecine,

L. BINET

Le Président
de la thèse,

Ch. DEBRAY

B I B L I O G R A P H I E

1)- ARIAS (I.M.) et LONDON (I.M.) - Bilirubine glucuronide formation in vitro ; demonstration of a deficit in Gilbert's disease.- Science, 1957, 126, 563-564.

2)- ARIAS (I.M.), JOHNSON & WOLFSON (S.) - Biliary excretion of injected conjugated and unconjugated bilirubin by normal and Gunn rats.- Amer. J. Physiol. 1961, 200, 1091.

3)- ARIAS (I.M.) - Recent advances in bilirubin metabolism and their clinical implications.- M. Clin. North America, 1960, 2, 607.

4)- ARIAS (I.M.) - The effects of norethandrolone on the hepatic metabolism of bilirubin in normal and Gunn rats.- Clin. Res. 1960, 8, 367.

5)- ARIAS (I.M.) - Studies of chronic familial non hemolytic jaundice with conjugated in the serum with and without an unidentified pigment in the liver cells.- Am. J. Med. 1961, XXXI, 560.

6)- ASKIRELI (E.), BRANDSTETTER (S.) et GELLEI (B.) - 12 cas de Dubin Johnson.- Revue Méd. Chir. Mal. du Foie, 1960, 2, 123.

7)- ALWALL (N.) - On hereditary non hemolytic bilirubinemia.- Acta Med. Scand. 1946, 123, 560 -

Acta Med. Scand. 1946, 124, 114.

8)- BAMATTER (F.), VARONIER (H.S.), ROUILLER (C.H.), et SIMON (J.) - Ictère non hémolytique congénital avec ictère nucléaire.- Journal Suisse de Médecine, 1962, 37, 1111.

9)- BARNIVILLE, MISL (R.) - Urinary glycuronic acide excretion in the liver disease and the effect of a salicylamide load.- Brit. Med. J.,1959, 5118, 337.

10)- BAROUDY (W.G.) - Non hemolytic icterus.- Am. J. Med., 1956, 20, 314.

11)- BARTHOLOMEW (L.G.), DEARING-BAGGANSTOSE - Jaundice associated with lipochrome pigmentation of the liver, D.J. syndrom.- Gastroenterology, 1957, 33, 302.

12)- BARTENS CHLIDS (J.B.), SIDBURY - Observations on glucuronic acid conjugaison in patients with familial non hemolytic jaundice and their families.- Am. J. Child., 1958, 96, 486.

13)- BEKER READ (D.) - D.J. syndrom.- Gastroenterology, 1958, 35, 387.

14)- BILLING (B.H.) - New syndrom of familial non hemolytic jaundice.- The Lancet, 1959, 2.7090, 52.

15)- BILLING (B.) et LATHE (G.) - Bilirubine metabolism in jaundice.

16)- BLANTON (W.B.), BLANTON (F.M.) - Constitutional hepatic dysfunction.- Am. Int. Med., 1955, 598, 43.

17)- BOCKUS - Gastroenterology, 1946, 3, 470.

18)- BONOMO (E.), COLOMBO (B.), JEAN (A.) - Su un case di ittero congenito a bilirugina diretto con pigmento de tip lipocromiso nelle cellule epatiche (ittero di Dubin Spring).- Min. Med. 1960, 51, 4374.

19)- BERKAWITZ (D.) - D.J. syndrom report of a case occuring in a Negro Male.- The New England J. Med.; 1960, 262, 1028.

20)- BRISBOIS - Données de la littérature concernant l'étude clinique, biologique et anatomique de la maladie de D.J.- Rev. Méd. Mal. du Foie, 1960, 2, 63.

21)- BROWN (N.L.) et SHNITKA (M.O.) - Constitutional non hemolytic jaundice with lipochrome hepatosis.- Am. J. Med., 1956, 21, 292.

22)- BURKA (E.R.) - Studies in a case of chrome idiopathic jaundice.- Ann. Inter. Med., 1960, Février, 52.

23)- BUTT (H.R.), SCHMID (R.), ARIAS (I.M.), BOLLMAN et ISSELBACHER - Metabolism of bilirubin.- Gastroenterology, 1959, 36, 161.

24)- BYNUM (W.T.) - Mavero hepatic icterus (black liver jaundice).- Gastroenterology, 1957, 33, 97.

25)- CACHIN (M.), LEVY (Cl.) et ANTEBI - Les ictères à la Norethandrolone.- Rev. Inter. Hepat., 1962, 1, 131.

26)- CAMPBELL (M.), KOLLARS (C.), COE (J.), HOFFBAUER - Deux cas de D.J.- Am. Med., 1956, 21, 133.

27)- CALDERON - Chronic idiopathic jaundice.- Gastroenterology, 1961, 40, 244.

28)- CAROLI - Ictère chronique idiopathique à bilirubine directe avec pigment hépato-splénique soi-disant indéterminé.- Rev. Méd. Chir. Mal. du Foie, 1955, 30, 55.

29)- CAROLI - Ictères mixtes à bile épaisse de l'adulte.- Rev. Méd. Chir. Mal. du Foie, 1955, 30, 55.

30)- CATTAN, ACAR RANGUS, JANBAUD et HABIB - Maladie de Dubin Johnson avec mélanurie.- S.H.P., 1960, 55, 3019.

31)- CHARBONNIER - Syndrome de Rotor, Manahan et Florentin.- Rev. Méd. Chir. Mal. du Foie, 1960, 2, 103.

32)- CRIGLER (J.F.) and NAJJAR (V.A.) - Congenital familial non hemolytic jaundice with kernicterus.- Pediatrics, 1952, 10, 1969.

33)- CURY (J.J.), TIBOR (J.), GREENWELT - Familial non hemolytic jaundice.- The New Eng. J. Med., 1942, 226, 909.

34)- DAMESHEK (W.) and SINGER (K.) - Familial non hemolytic jaundice.- Arch. Int. Med., 1941, 67, 259.

35)- DAVIS (W.D.), YOUNG (P.C.) - An unusual type of hyperbilirubinemia with B.S.P. retention and microscopically normal liver.- Gastroenterology, 1959, 37, 206.

36)- DE GROOTE (J.), VANDENBROUCKE et BRUSSELMAN - Chronishe icterus van het type D.J.- Belg.

Tschr. Geneesk, 1956, 12, 1213.

37)- DE OYA - Enfermedad de D.J.- Rev. Clin. Esp., 1958, 69, 308.

38)- DOMINICI - Sidérose et chromatose hépatiques.- Revue Intern. Hépat., 1959, 8.

39)- DUBIN - Chronic idiopathic jaundice.- Am. J. Med., 1958, 24, 268.

40)- DUBIN, JOHNSON - Chronic idiopathic jaundice with on unidentified pigment in liver cells.- Medecine, 1954, 33, 151.

41)- FALLOT - De la nature des bilirubines directe et indirecte.- Rev. Int. Hepat., 1958, 8, 303.

42)- FARBER, CRAIG - Clinical pathological conference children's medical center of Boston.- J. Pediat., 1956, 49, 91.

43)- FAUVERT, BENAMOU (J.P.) - Bilirubine directe et indirecte.- Rev. Franç. et Clin. et Biol., 1958, 3, 559.

44)- FOULK (W.T.), BUTT (H.R.), OWEN (C.A.Jr.), WHITCOMB (F.F.Jr.) - Constitutional hepatic dysfunction, its natural history and related syndrom.- Medecine, 1959, 38, 26.

45)- FOULK (W.T.), SCHOENFIELD (L.J.) - Advances in the metabolism of bilirubine.- J. Am. Med. Ass., 1961, 178, 398.

46)- GINOTTI (G.), FABIANI (F.), PERICOLI (F.) - Ictero anemolitico familiare a bilirubinemia directa e splenomegalia.- Policlinico, 1957, Vol. 64, Nº 43.

47)- GOUTTAS - Ictère chronique avec bilirubine conjuguée sans lésion caractéristique du foie.- Arch. Mal. App. Dig., 1961, 5, 50.

48)- HAMPERL - D.J.- Klin. Wsch., 1957, 35, 177.

49)- HAMPERL - Uber das verhalten des leber pigmente.- Schweiz Ztschr., 1953, 16, 399.

50)- HARRY (N.), HOFFMAN (M.D.) - Currents concepts of bilirubin metabolism in jaundice.- Am. J. Dig. Dis., Fév. 1961, 6, 169.

51)- HAVERBACK (B.J.), WIRTSCHAFTER (S.K.) - New syndrom of familial non hemolytic jaundice.- The Lancet, 1959, 1, 1252.

52)- HAVERBACK (B.J.), WIRTSCHAFFER (S.K.) - Familial non hemolytic jaundice with normal liver histology and conjugated bilirubin.- The New Engl. J. Med., 1960, 262, 113.

53)- HARVIER DI MATTEO - P.B. et cirrhose pigmentaire.- P.M., 1953, 61, 423.

54)- HEIKEL (T.), KNIGHT (C.), REMINGTON (C.), RITCHIE (H.D.) and WILLIAMS (E.J.) - Studies of biliary excretion in the rabbit.- Proc. Roy. Soc. London, B. 153, 47, 1960.

55)- HOFFMAN (H.N.), WHITECOMB (F.F.), BULTEHR BOLLMAN (Jr.) - Bile pigments of jaundice.- J. Clin. Invest., 1960, 39, 132.

56)- HULT (H.) - Cholemie simple familial and post hepatitic states without fibrosis of the liver.- Acta Med. Scand., 1950, 3, 138.

57)- ISRAEL (L.G.), SUDERMAN (H.J.) et RITZMANN (S.E.)-

Hyperbilirubinemia due to an alternate path of bilirubin production.- Amer. J. Med., 1959, 27, 693.

58)- JOHN (G.G.), KNUDTSON (K.P.) - Chronic idiopathic jaundice (2 cases).- Am. J. Med. Jaundice, 1958, 21, 138.

59)- JOSEPH & JOB - Anomalies congénitales du métabolisme de la bilirubine.- Rev. Inter. Hépat., 1959, 9, 77.

60)- JOSEPH, NEZELOFF & JOB - Ictère chronique idiopathique du type D.J.- S.H.P., Ann. P. Ed. 1960, 88, 21-23.

61)- KALK, SCHMIDT (D.T.), WIDHURT - L'hyperbilirubinémie post-hépatique.- Klin. Wsch., 1958, 36, 14657.

62)- KALK - Über die post-hepatitische hyperbilirubinemie.- Gastro-enterologia, 1955, 84, 207.

63)- KLACMAN et EFRATI - Prolonged jaundice with unidentified pigment in liver cells.- The Lancet, 1955, 39, 538.

64)- [illegible], ALISON, LE [illegible], ALAGILLE et WIOLIAU - Ictère cholestatique pseudo-malformatif [illegible].- J.M.F. (Fasc. Réc.), 1956, 10-14-7, 19.317.

65)- LEFEVRE (J.P.) - Les ictères par altération des métabolismes de la bilirubine.- P.M., 1961, 8, 345.

66)- [illegible] (Z.), WIETSCHNER (S.) - Chronische Gelbsucht mit nicht identifiertem pigment in den Leberzellen.- Schw. Med. Wschr., 1957, 87, 341.

67)- MANDEMA, DE FRAITURE (H.O.), NIEWEG - Dubin.- Spring Disease.- Am. J. Med., 1960, 8, 42.

68)- MARGULIES (G.S.), EINGER (D.H.) - Chronic idiopathic jaundice.- Am. J. Surg., 1960, 99, 339.

69)- MASSACHUSSETTS GENERAL HOSPITAL (Case records).- The New England J. Med., 1955, 253, 335.

70)- MOZZICONACCI et Coll.- Anémie hémolytique congénitale avec inclusions intra-érythrocytaires et urines noires.- S.H.P., Ann. Péd., 1962, 31/32/6-7, 1845, p. 349.

71)- NELSON (R.S.) - Persistent non hemolytic hyperbilirubinemia with unidentified pigment in liver cells.- Gastroenterology, 1956, 30, 304.

72)- Newer concepts of jaundice.- J.A.M.A., 1959, 171, 8, 1110.

73)- Panel discussion : Bilirubin metabolism.- Gastro-enterology, 1959, 36, 1961.

74)- PECK (O.C.), REY (D.F.), SNELL (A.M.) - Familial jaundice with free and conjugated bilirubin in the serum and without liver pigmentation.- Gastroenterology, 1960, 39, 625.

75)- PORUSH (J.G.), DELMAN (A.J.), FEUER (M.M.) - Chronic idiopathic jaundice with normal liver histology.- Arch. Int. Med., 1962, 109, 302.

76)- ROTOR, MANAHAN et FLORENTIN - Familial non hemolytic jaundice with direct Van den Bergh reaction.- Acta Med. Philippina, 1948, 5, 37-49.

77)- ROMEO, ORBEGOZOL, ORTEGANUNEZ, RAMINEZ GUEDES - Enfermedad de D.J.- Rev. Clin. Esp., 1958, 68, 143.

78)- SALAZAR DE SOUZA - Les ictères par atteinte métabolique.- Rev. Intern. Hépat., 1960, 10, 187.

79)- SCHIFF, BILLING, OIKAMA - Familial non hemolytic jaundice with conjugated bilirubine in serum.- The New Eng. J. Med., 1959, 260, 1315.

80)- SCHIFF-BILLING - Congenital defects in bilirubine metabolism as seen in the adult.- Gastro-enterology, 1959, 37, 595.

81)- SCHMID - Ictère et métabolisme de la bilirubine.- Rev. Inter. Hépat., 1958, 8, 325.

82)- SCHMID (R.) et HAMMAKER (L.) - Glucuronide formation in patient with constitutional hepatic dysfunction.- The New England J. Med., 1959, 260, 1310.

83)- SCHMID (R.) - Jaundice and bilirubine metabolism. Bull. of the New-York Acad. of Med., 1959, 35, 755.

84)- SORLAND - Le Nord Méd., 21/1/1960, 63, 86.

85)- SPRINZ-NELSON - Persistent non hemolytic hyperbilirubinemia associated with lipochrom like pigment in liver cells (Report of 4 cases).- Ann. Inter. Med., 1954, 41, 952.

86)- STEFANOVIC (S.) et coll.- L'ictère chronique avec pigments d'origine inconnue dans les hépatocytes.- Rev. Int. Hépat., 1958, 413.

87)- STEIN (Y.) - Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment in liver.- Gastro-enterology, 1955, 29, 1087.

88)- SMADJA - Les hyperbilirubinémies constitutionnelles.- Thèse Paris, 1958.

89)- STRANSKY (E.) - Uber kongenitalen familiaren nicht hemolytischen icterus.- Ann. Pédiat., 1950, 175, 301.

90)- Symptomless Jaundice.- Brit. Med. J., 1958, 2, 5099, 785.

91)- TAMKI (H.T.), CARFAGNON (S.C.) - Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment in liver cells.- Arch. Int. Med., 1957, 99, 284.

92)- TECON - Les hyperbilirubinémies héréditaires.- Arch. Méd. App. Dig., 1938, 28, 567.

93)- UEDA (H.) - Communication au 2me Congrès mondial de Gastro-entérologie, Munich, 1962.

94)- VASSILOUNIS (K.D.), STAMATIADES (E.K.) - Ictère chronique familial non hémolytique avec hyperbilirubinémie mixte et foie normal.- P.M., 1962, 70, N° 32, 1569.

95)- WALSH (J.J.) - Hereditary hyperbilirubinemia ; report of a case.- Ann. Int. Med., 1955, 43, 1309.

96)- WARMOES (F.), DE DEURWAERDER (R.J.), VAN DEN EYNDE (P.) et BODDAERT (J.) - Un cas d'ictère de D.J.- Acta Enterologica Belg., 1957, 20, 525.

97)- WHEELER (H.O.), MELTZER (J.I.), BRADLEY (S.E.) - Transport and storage of B.S.P.- Journal of Clinical Investigation, 1960, 2, 39, 1131.

98)- WILLNER - Chronic hyperbilirubinemia with normal liver biopsy.- Gastro-enterology, 1960, 38, 829.

99)- WITTEKIND (P.), MESSMER (E.) - Chronischer idiopatischer icterus bei einer pigmentablagerung unbekannter herkumft leberzellen.-

100)- WOLF (R.L.), PIZETTE (M.), RICHMAN (A.), DAVID et HANS POPPER - Chronic idiopathic jaundice. Am. J. Med., 1960, 28, 32.